

Aus dem Institut für Physiologie und Biokybernetik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. W. D. Keidel

Die Habituation des schmerzevozierten Potentials

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Josef Schlögl

aus

Unterzell

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. V. Becker
Referent: Prof. Dr. E. David
Korreferent: Prof. Dr. W.D. Keidel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.02.1983

1. Einführung und Vorbemerkungen

3

2. Der Mensch und die Natur

4

2.1 Der Mensch

4

2.2 Die Natur

5

2.3 Der Mensch und die Natur

6

2.4 Zusammenfassung

7

3. Die Philosophie

8

3.1 Die Philosophie der Antike

8

3.2 Die Philosophie der Renaissance

9

3.3 Die Philosophie der Neuzeit

10

Meinen Eltern gewidmet

4. Die Kunst

11

4.1 Die Kunst der Antike

11

4.2 Die Kunst der Renaissance

12

4.3 Die Kunst der Barockzeit

13

4.4 Die Kunst der Romantik

14

4.5 Die Kunst der Moderne

15

4.6 Die Kunst der Gegenwart

16

5. Die Literatur

17

5.1 Die Literatur der Antike

17

5.2 Die Literatur der Renaissance

18

5.3 Die Literatur der Barockzeit

19

5.4 Die Literatur der Romantik

20

6. Die Musik

21

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	5
2. Versuchsaufbau und Versuchsbedingungen	9
2.1 Apparatur	9
2.2 Elektroden	11
2.3 Zusätzliche Bedingungen	13
2.4 Nomenklatur	16
3. Versuchsdurchführung	18
3.1 Aufstellen der Intensitätsfunktion	18
3.2 Bestimmen des Habituationszeitganges	19
3.3 Vergleichbarkeit der Ergebnisse	23
4. Ergebnisse	25
4.1 Intensitätsabnahme	25
4.2 Negative exponentielle Funktion	25
4.3 Reizstärkenabhängigkeit	25
4.4 Dishabituation	29
4.5 Die Latenz der Maximalausschläge	31
4.6 Das Nullniveau	33
5. Diskussion	35
5.1 Zur Validität der Methode	35
5.2 Vergleich mit den Ergebnissen anderer Laboratorien	36
Zusammenfassung	40
Literaturverzeichnis	41

1. Einleitung und Problemstellung

Erst seit der Entwicklung der Elektroenzephalographie in der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts war eine Möglichkeit geschaffen, die hirnelektrische Aktivität als Ausdruck zentralnervöser Vorgänge unmittelbar zu beobachten und zu registrieren. Es handelt sich dabei um Summierungen hauptsächlich der langsamen elektrotonischen Membranpotentialschwankungen kortikaler Neuronen, die vorwiegend am Dendritenbaum ablaufen (13), so daß die Aussagen, die das EEG ermöglicht zunächst wenig spezifisch sind, weil sich die Auswirkungen eines einzelnen Reizes kaum jemals aus der spontanen Aktivität der Hirnrinde abheben. Für akustische Reize etwa ist ein Verhältnis der Signalgröße zur Rauschamplitude im EEG von 0,5 bis 2 genannt worden (7). Das Signal geht also im Grundrauschen weitgehend unter.

Einen Versuch, das interessierende Signal im Rauschen sichtbar zu machen unternahm 1947 Dawson (6), der die entsprechenden EEG-Abschnitte, die die Reizantwort enthielten, übereinander fotografierte, so daß aus der Schwärzung des Papiers ein Mittelwert in etwa abgelesen werden konnte.

Seither sind große Fortschritte in der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses gemacht worden. Man bedient sich elektronischer Mittelwertsbildner zur Registrierung evozierter Potentiale (10). Die Methode ist bereits so weit entwickelt, daß man beginnt, sie in der Klinik mit Erfolg als diagnostisches Mittel anzuwenden, etwa in der Neurologie zur subtilen Erfassung beginnender Schädigung des Nervus opticus bei Multipler Sklerose, oder zur objektiven Hörschwellenbestimmung.

Etwas schwieriger als beim optisch oder akustisch evozierten Potential gestaltete sich die Erforschung der Schmerzverarbeitung trotz der vorhandenen technischen Voraussetzungen. Zum Teil liegt das daran, daß die Schmerzempfindung wie keine andere Sinnesempfindung von der subjektiven Interpretation und Bewertung des auslösenden Reizes abhängt (2).

Die bei unseren Versuchen verwendeten oberen Schneidezähne werden vom zweiten Ast des Nervus trigeminus versorgt. Impulse nach Schmerz- und Temperaturreizen werden im Nucleus tractus spinalis trigemini (Substantia gelatinosa Rolandi) in der Medulla oblongata und den oberen Zervikalsegmenten synaptisch umgeschaltet. Die Neuriten des zweiten Neurons kreuzen zur Gegenseite und enden im Thalamus, von wo dann die Neuriten des dritten Neurons durch die Capsula interna zum unteren Teil des Gyrus postcentralis ziehen (17; 23).

Frühere Untersucher des Schmerzsinneres mußten sich umständlicher Methoden bedienen, etwa einer Reihe von Reagensgläsern mit erhitztem Öl verschiedener Temperatur, und waren dabei auf die subjektiven Schmerzangaben der Versuchsperson angewiesen (1; 21). Wenn man dies berücksichtigt kann man den Fortschritt abschätzen, den die Ableitung evozierter Potentiale bringt.

Die ersten mir bekannten Versuche über schmerzevozierte Potentiale wurden von Keidel 1957 am Massachusetts Institute of Technology unternommen (14). Spreng und Ichioka (26; 27) haben die Untersuchung dieser Potentialart systematisch fortgesetzt. Inzwischen gibt es eine Anzahl von Laboratorien, die sich der Schmerzforschung widmen und sich dabei der Registrierung des evozierten Potentials bedienen (Tabelle 6).

Neben der Schmerzverarbeitung ist für diese Arbeit noch das Phänomen Habituation wesentlich. "Durch Habituation wird ermöglicht, daß wiederholte identische Reize, die sich als folgenlos herausgestellt haben, von dem Organismus nicht mehr beachtet werden. D. h. die Reizverarbeitung wird auf ein Mindestmaß reduziert, und der Organismus ist in der Lage, trotz eines ständig einlaufenden konstanten Reizstromes andere (informationsverarbeitende) Aufgaben durchzuführen." (24)

Von der Habituation abzugrenzen ist die Adaptation. Auch sie dient einer gewissen Auswahl der zur Weiterverarbeitung kommenden Information. Der entscheidende Unterschied ist, daß die Adaptation in einer Schwellenwertverschiebung des peripheren Rezeptors besteht, die es beim Schmerzrezeptor übrigens nicht gibt, während die Habituation ein zentralnervöser Vorgang ist (9). Welcher Art dieser Vorgang ist, ist nicht geklärt, aber es gibt verschiedene Modellvorstellungen darüber, die zusammengefaßt in der Dissertation von Schandry (24) dargestellt sind. Den Versuch einer Definition unternahmen Thompson und Spencer (29), indem sie neun Punkte als Charakteristika der Habituation aufstellten, und zwar:

1. Löst ein bestimmter Reiz eine Reaktion aus, so bewirkt wiederholte Darbietung dieses Reizes eine Reduktion der Intensität der Reaktion. Der Abfall der Reaktionshöhe ist normalerweise eine negative exponentielle Funktion der Anzahl der Reizdarbietungen.
2. Wird der Reiz nicht mehr dargeboten, erholt sich die Reaktion in der darauffolgenden Zeit, d. h. bei neuerlicher Reizdarbietung beobachtet man eine erhöhte Reaktionsamplitude.

3. Bei wiederholter Darbietung von Habituationsserien mit dazwischen liegender spontaner Erholung wird die Habituation zunehmend schneller.
4. Je schneller die aufeinanderfolgenden Reize dargeboten werden, umso ausgeprägter verläuft die Habituation.
5. Je schwächer der Reiz, desto schneller verläuft die Habituation.
6. Wird das Habituationstraining auch nach Erreichen des Nullniveaus fortgesetzt, so hat dies einen Einfluß auf die Erholungseffekte.
7. Habituation der Reaktion auf einen bestimmten Reiz generalisiert auf andere Reize.
8. Darbietung eines anderen Reizes zwischen identischen Reizserien bewirkt Erholung der habituierten Reaktion (Dishabituation).
9. Bei wiederholter Anwendung des Dishabituationsreizes habituiert auch die Dishabituation.

Nun ist es aber in den meisten Untersuchungen nicht möglich zu prüfen, ob alle neun Kriterien erfüllt sind, weshalb man die Punkte dieser Definition als hinreichende Bedingungen für Habituation betrachten muß, nicht jedoch als notwendige. Laut Schandry (24) wurde das Vorhandensein aller neun Charakteristika erst für ein System nachgewiesen, nämlich den Flexorreflex am Hinterbein der spinalen Katze.

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich darauf, drei der neun Forderungen zu untersuchen, und zwar die Nummern eins, fünf und acht.

2. Versuchsaufbau und Versuchsbedingungen

2.1 Apparatur

Zur Durchführung der Versuche konnten wir eine von Reeh (22) und Raab (20) erstellte Apparatur verwenden; die technischen Einzelheiten sind in deren Arbeiten sowie bei Stens (28) eingehend beschrieben.



Abb. 1: Blick in das Labor mit der Apparatur zur Registrierung schmerzevozierter Potentiale. Rechts im Bild die Camera silenta.

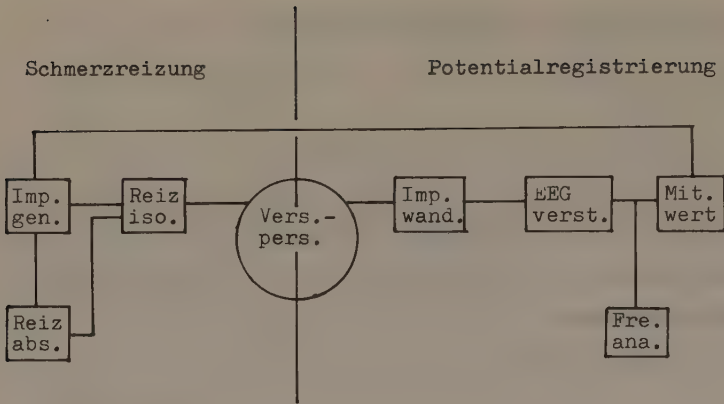


Abb. 2: Blockschema des Versuchsaufbaues.

EEG Verst. = EEG- Verstärker; Fre.ana. = Frequenzanalysator;

Imp.gen. = Impulsgenerator; Imp.wand. = Impedanzwandler;

Mit.wert = Mittelwertsrechner; Reiz abs. = Reizabstufung;

Reiz iso. = Reizisolator; Vers.-pers. = Versuchsperson .

Über die Reizabstufung wird die Apparatur in Betrieb gesetzt, wobei gleichzeitig die Reizstärke festgelegt wird. Der Impulsgenerator schaltet den Mittelwertsrechner ein, und mit einer Latenz von 40 msec den Reizisolator, der einen Rechteckimpuls von 1,5 msec Dauer und je nach Reizstärke unterschiedlicher Größe an die Versuchsperson abgibt. Über einen Impedanzwandler und einen EEG-Verstärker erreicht die hirn-elektrische Reaktion auf diesen Reiz den Mittelwertsbildner und wird dort aufgezeichnet.

Dieser Ablauf wiederholt sich bei jedem Reiz, und der Rechner addiert jeweils die "Antworten". Das nach 40 Reizen entstandene Potential wurde bei unseren Versuchen ausgewertet.

2.2 Elektroden

Die Schmerzreizung erfolgte immer an einem oberen mittleren Schneidezahn, mit einer in Moosgummi gelagerten und mit Cyanoacrylat-Kleber isolierten Silberelektrode. Die Gegenelektrode wurde mit dünnem Schaumstoff gepolstert zwischen Zahnfleisch und Wangenschleimhaut eingelegt.

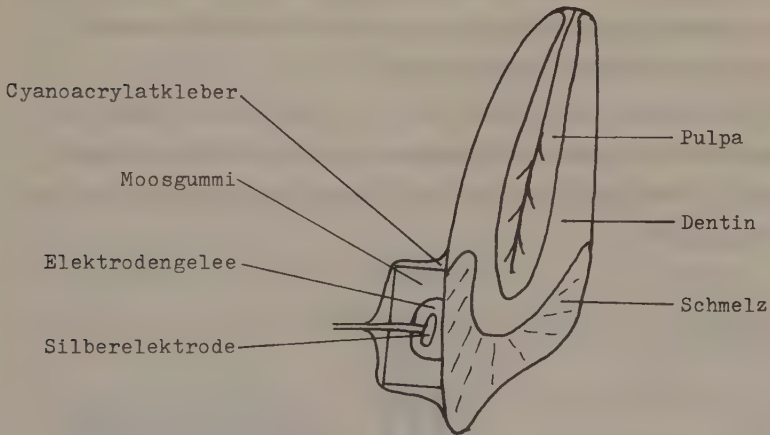


Abb. 3: Skizze der Schneidezahnelektrode

Die elektrische Reizung der Zahnpulpa verursacht nach Chatrian (4) keine andere Empfindung als Schmerz. Diese Ansicht blieb zwar nicht ohne Widerspruch, doch kann man aus eingehenden Untersuchungen über diese Frage (15; 25) ersehen, daß kein Beweis gegen die hauptsächlich aus klinischen Beobachtungen hervorgegangene Feststellung vorliegt, daß die Zahnpulpa ausschließlich der Nozizeption dient.

Chatrian (4) weist darauf hin, daß die elektrische Reizung von Peridontium und Zahnfleisch Berührungs- und Druckgefühl hervorruft. Wir verwendeten deshalb besondere Aufmerksamkeit darauf, die Reizelektrode sorgfältig gegen das Zahnfleisch zu isolieren. Dazu diente eine Gummimembran (rubber dam), die eng um den Zahnhals gezogen wurde, und Cyanoacrylat-Kleber, mit dem der Moosgummi ganz überzogen wurde.

Der Widerstand zwischen der Reizelektrode und der Gegenelektrode wurde gemessen, und es wurden nur bei Widerständen über 300 Kiloohm Versuche durchgeführt.

Der verwendete Rechteckreiz war 1,5 Millisekunden lang; nach Mumford (16) reicht eine Reizdauer von weniger als einer Millisekunde nicht aus um in der Pulpa die gewünschte Spannung zu erreichen.

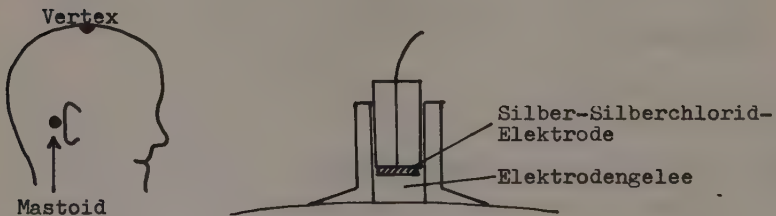


Abb. 4: Skizze der EEG-Elektroden und der Elektrodenposition am Kopf.

Zur Ableitung des EEG wurden Silber-Silberchlorid-Elektroden verwendet. Abgeleitet wurde vom Vertex, die Referenzelektrode war über dem Mastoid befestigt. Vom Vertex abgeleitete Potentiale

zeigen die größte Amplitude (3; 4). Den Widerstand zwischen heißer Elektrode und Referenzelektrode versuchten wir möglichst gering zu halten, die oberste Grenze war bei 10 Kiloohm. Als Klebstoff zum Befestigen der Ableitelektroden verwendeten wir Kollodium.

2.3 Zusätzliche Bedingungen

Um möglichst ähnliche Versuchsbedingungen für alle Versuchspersonen zu schaffen, muß auf verschiedene äußere Einflüsse geachtet werden.

Nicht nur die Vigilanz zeigt tageszeitabhängige Schwankungen, auch die Schmerzschwelle ändert sich im Lauf des Tages (18; 19). Wir trachteten deshalb danach, alle Versuche zu möglichst gleicher Tageszeit, und zwar am frühen Nachmittag durchzuführen. Außerdem waren wir bestrebt, die Versuchspersonen von vornherein genau wissen zu lassen, was sie erwarte, so wie es Schandry (24) in seinen Standardisierungsvorschlägen für das Habituationsexperiment empfiehlt.

Die veränderten Reaktionsweisen auf Schmerzreize in verschiedenen Lebensaltern (5) dürften kaum Einfluß auf unsere Ergebnisse haben, da alle unsere Versuchspersonen im Alter zwischen 22 und 27 Jahren standen.

Geschlechtsunterschiede in der Schmerzempfindung gibt es nach Mumford (16) nicht. Von unseren 13 Versuchspersonen waren neun männlich und vier weiblich.

Um störende Umgebungsreize weitgehend auszuschalten, befand sich die Versuchsperson in einer Camera silenta, auf einer Liege

in entspannter Haltung liegend, umnicht während des Versuches durch Lageänderungen des Probanden oder durch dauernd angespannte Muskeln EMG-Potentiale ins EEG eingestreut zu kriegen.

Durch die Abgeschlossenheit der Versuchsperson in der Camera silenta mußte eine Möglichkeit gegeben sein, den Vigilanzgrad zu beurteilen, da die Vigilanz deutliche Auswirkungen auf die Amplitude des evozierten Potentials hat (30). Es wurde dazu ein Frequenzanalysator verwendet, und der Anteil der Alpha-Wellen am Gesamtspektrum beobachtet.

Das Potential wurde nach 40 Reizen aufgezeichnet. Die Reize wurden statistisch verteilt von Hand ausgelöst, wobei angestrebt wurde, 200 Reize - entsprechend fünf aufeinanderfolgenden evozierten Potentialen - in 30 Minuten anzubringen. Die Anzahl von 40 Reizen pro aufgezeichnetem Potential erwies sich als günstig um auswertbare Ergebnisse zu erzielen. Es ist einsichtig, daß eine größere Anzahl von Reizen pro Potential eine stärkere Vergrößerung der Darstellung des Habitationsverlaufes mit sich bringt. Eine kleinere Zahl von Reizen aber hat den Nachteil, daß infolge der zu geringen Zahl der Mittelungsschritte eine Gesetzmäßigkeit des Amplitudenabfalles nicht gut zu erkennen ist, wie die Abbildung 5 belegt.

Zur Schmerzreizung verwendet wurden elektrische Rechteckimpulse von 1,5 Millisekunden Dauer und einer Stromstärke zwischen 0,4 und 3,0 Milliampere.

Vier vorgegebene Reizintensitäten standen zur Verfügung: Zwei, vier, sechs, acht Dezibel. Die Dezibelangabe bezieht

sich auf die für jede Versuchsperson individuell ermittelte Schmerzschwelle. Als Schmerzschwelle wurde die Stromstärke eingestellt, bei der der Proband den Reiz eben empfand, aber dennoch jeden einzelnen deutlich unterschied.

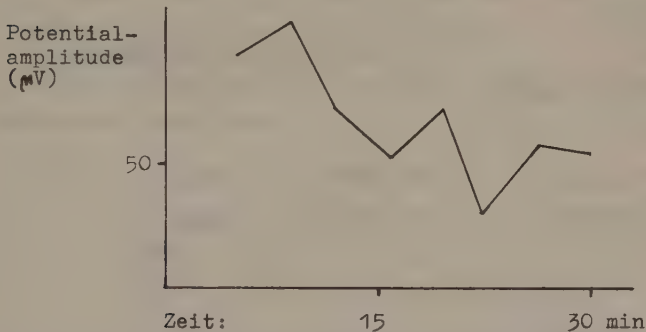


Abb. 5: Verlauf der Habituation bei 25 Reizen pro Potential; Reizstärke 6 dB; eine Tendenz zur Verkleinerung der Amplitude mit zunehmender Zahl der Reize ist erkennbar, es ergibt sich aber keine stetige Funktion.

Der Abstand der verwendeten Reizstärken voneinander ist groß genug, daß die Versuchsperson auch subjektiv mit großer Sicherheit unterscheiden kann welcher von zwei Reizen der größere bzw. kleinere ist.

Durch die Abstufung der Reize zwischen zwei und acht Dezibel kann die Empfindung vom leichten bis zu einem recht unangenehmen Schmerzgrad gesteigert werden. Dadurch ist das Versuchsergebnis für einen weiten Bereich des Schmerzempfindens aussagekräftig.

Tabelle 1: Technische Daten zur elektrischen Schmerzreizung

Reizart	: Rechteckreize
Reizdauer	: 1,5 msec
Reizstrom	: 0,4 bis 3,0 mA
Reizspannung	: bis ca. 100 V
Reizstärke	: 2 bis 8 dB über Reizschwelle
Reizzahl pro Potential	: 40
Widerstände	
Reizelektroden	: 300 kOhm bis 1 MOhm
Ableitelektroden	: 700 Ohm bis 10 kOhm

2.4 Nomenklatur

Die beiden maximalen Ausschläge des evozierten Potentials sind nach einer üblichen Methode durch ihre Latenz zum Reiz charakterisiert (3; 8). Die Buchstaben N und P kennzeichnen ein negatives bzw. positives Maximum, dahinter wird die Latenz in Millisekunden angegeben (Abb. 6).

Diese Art der Nomenklatur erscheint uns unmißverständlicher als eine andere, die ebenfalls in Gebrauch ist (4), bei der die positiven und negativen Maxima der Reihe nach durchnummeriert werden. Daß man dabei nicht jede zufällige Schwankung berücksichtigen kann, geht aus der Abbildung hervor. Es bleibt also bis zu einem gewissen Grad dem jeweiligen Autor überlassen, welche Ausschläge er als markant betrachtet.

Es ist einleuchtend, daß die Angabe der Latenz weniger Möglichkeit zu Mißverständnissen bietet.

Die Latenz ist unabhängig von der Dauer, der Art und der Intensität des Schmerzreizes (3). Abhängig von der Intensität ist dagegen die Differenz zwischen den Maximalausschlägen N 175 und P 280 . Bei starken Reizen ist diese Differenz größer, bei schwachen Reizen kleiner. Deshalb ist sie das hauptsächlich interessierende Charakteristikum eines schmerz-evozierten Potentials.

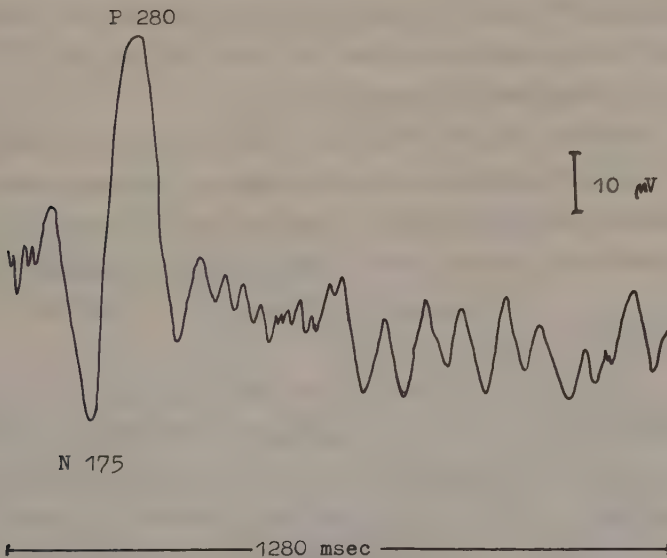


Abb. 6: Ein typisches schmerzevoziertes Potential, abgeleitet unter den beschriebenen Bedingungen; 50 Reize.

3. Versuchsdurchführung

3.1 Aufstellen der Intensitätsfunktion

Es wurden bei sechs Versuchspersonen die Amplituden der schmerzevozierten Potentiale für alle zu untersuchenden Intensitäten (2dB; 4dB; 6dB; 8dB) bestimmt und aus den Ergebnissen für jede Intensität der Mittelwert errechnet (Tabelle 2).

Die Schmerzreize wurden durch alle Reizstärken vermischt gegeben, und es wurden für jede Intensität die Reizantworten in einem getrennten Speicher des Mittelwertrechners aufsummiert. Durch dieses Vorgehen wird der Einfluß der Habituation, der bei 160 aufeinanderfolgenden Reizen schon ins Gewicht fällt auf alle Reizstärken gleichmäßig verteilt.

Diese durchschnittlichen Amplituden wurden für die weiteren Versuche als Standardwerte für die Reaktion vor Beginn der Habituation zugrunde gelegt. Die Gründe und die Methode dieser Standardisierung werden weiter hinten erläutert (Abschnitt 3.3).

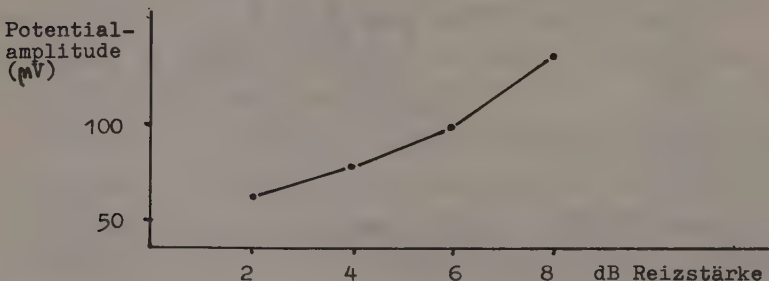


Abb. 7: Graphische Darstellung der Reizintensitätsabhängigkeit der Amplitude des schmerzevozierten Potentials.

Tabelle 2: Amplituden der evozierten Potentiale für vier Intensitäten bei sechs Versuchspersonen. Die Zahlenangaben beziehen sich auf die Amplitude N 175 -P 280 des ausgedruckten Potentials in Millimeter. Graphische Darstellung siehe Abbildung 7 .

Versuchs- person	Reizstärke			
	2dB	4dB	6dB	8dB
St	70	100	130	174
Hd	64	76	110	127
MI	43	63	84	102
Os	40	65	98	120
Hz	64	82	87	102
Ss	69	105	137	185
Mittel- wert	58	82	108	135

3.2 Bestimmen des Habituationszeitganges

Die Habituation des schmerzewezierten Potentials wurde für jede Reizintensität getrennt untersucht, d. h. während eines Versuches wurden nur Reize einer einzigen Intensität gegeben. Es wurden 200 Schmerzreize auf 30 Minuten statistisch verteilt, und je 40 Reizantworten wurden zu einem evozierten Potential aufsummiert. Man erhält also pro Versuch fünf Potentiale. Dadurch, daß alle äußeren Einflüsse, die die Potentialgröße verändern könnten, während des Versuches so konstant wie möglich

gehalten werden, kann angenommen werden, daß eine Amplituden-
änderung auf Änderung der Schmerzwahrnehmung oder Schmerzver-
arbeitung in der Versuchsperson selbst zurückzuführen ist.

Mit den Versuchen sollte gezeigt werden, daß diese Veränderun-
gen einigen Forderungen genügen, die von Thompson und Spencer
(29) als typisch für die Habituation beschrieben worden sind.

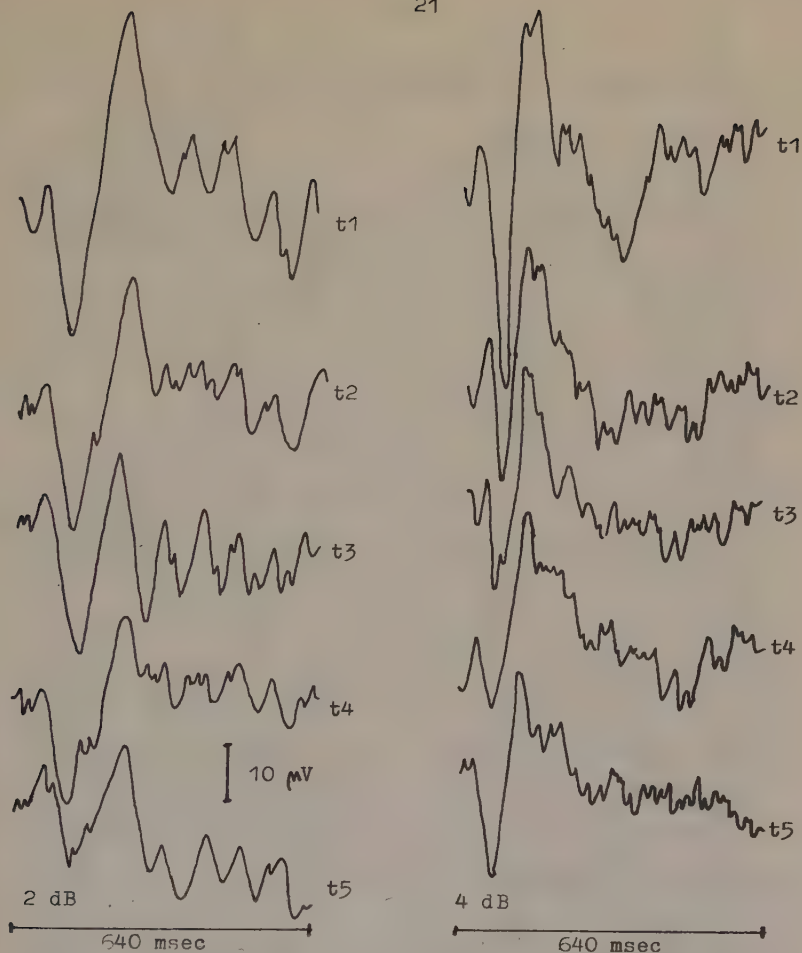


Abb. 8: Habituationsverlauf für die Reizstärken 2 dB und 4 dB; von oben nach unten sind in der Reihenfolge wie sie abgeleitet wurden die evozierten Potentiale abgebildet. Die Amplitude nimmt in beiden Fällen von oben nach unten ab, bei 2 dB stärker als bei 4 dB. ($t_1 = 6$ min, $t_2 = 12$ min, $t_3 = 18$ min, $t_4 = 24$ min, $t_5 = 30$ min nach Versuchsbeginn)

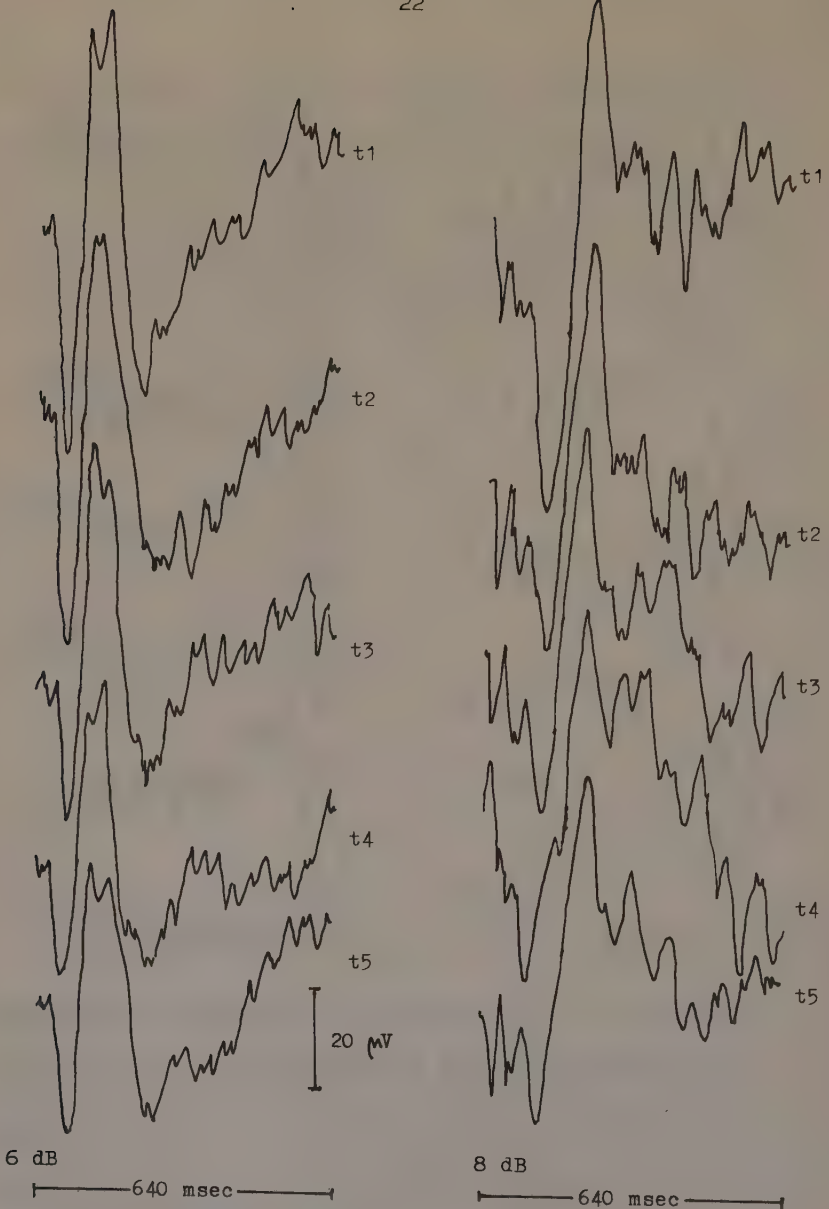


Abb. 9: Habituationsverlauf für 6 dB und 8 dB Reizstärke.

(Erläuterungen siehe Abb. 8)

3.3 Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei verschiedenen Versuchspersonen

Einzelne Ergebnisse bei verschiedenen Versuchspersonen sind nicht von sich aus miteinander vergleichbar, auch nicht Ergebnisse, die bei der selben Versuchsperson an verschiedenen Tagen gemessen werden, da es in der Praxis nicht möglich ist für alle Parameter, die die Amplitude des evozierten Potentials beeinflussen, immer gleiche Größen zu erreichen, zumal ein Teil dieser Einflüsse sich einer Messung entzieht.

Zu den beeinflussenden Parametern zählen: der Vigilanzgrad der Versuchsperson (30); bestimmte Persönlichkeitsmerkmale (2); die Widerstände der EEG-Elektroden sowie deren genaue Platzierung (4).

Durch so viele unspezifische Einflüsse verändert ist die Größe eines einzelnen Potentials wenig aussagekräftig.

Für den Verlauf einer nicht zu langen Versuchsreihe bleiben die Störeinflüsse etwa konstant. Deshalb gilt es diese Versuchsverläufe als Ganzes auszuwerten und zu vergleichen.

Um den Vergleich zu erleichtern, haben wir für jede Versuchsreihe den Faktor errechnet, der die Habituationsskurven der einzelnen Intensitäten auf den jeweiligen gemeinsamen Anfangspunkt bringt. Als Anfangspunkt dient uns der Mittelwert der jeweiligen Reizstärke aus Tabelle 2. Die Umrechnungsfaktoren sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Das Resultat dieser Berechnung ist in Abbildung 10 graphisch dargestellt.

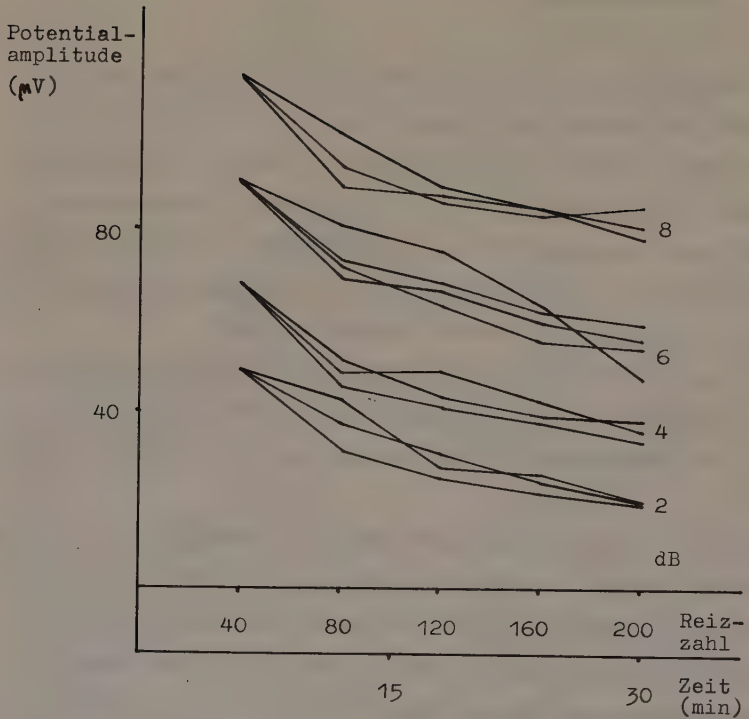


Abb. 10: Darstellung des Abfallens der Potentialgröße bei der Habituation. Die der Abbildung zugrunde liegenden Meßwerte sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse sollen anhand der von Thompson und Spencer (29) zusammengestellten Kriterien dargestellt werden, die in der Einleitung bereits genannt wurden.

4.1 Intensitätsabnahme

Löst ein bestimmter Reiz eine Reaktion aus, so bewirkt wiederholte Darbietung dieses Reizes eine Reduktion der Intensität der Reaktion.

Die Gültigkeit dieser Regel wird schon durch das bloße Betrachten der nacheinander erhaltenen evozierten Potentiale offensichtlich (Abb. 8 u. 9). Die Amplitude nimmt immer mehr ab, je öfter der Schmerzreiz wiederholt wird. Daß sich das allerdings nicht bis zum völligen Verschwinden der Reaktion fortführen läßt soll noch gezeigt werden.

4.2 Negative exponentielle Funktion

Der Abfall der Reaktionshöhe ist eine negative exponentielle Funktion der Anzahl der Reizdarbietungen.

Diese Funktion ist in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

4.3 Reizstärkenabhängigkeit

Je schwächer der Reiz, desto schneller (und ausgeprägter) verläuft die Habituation.

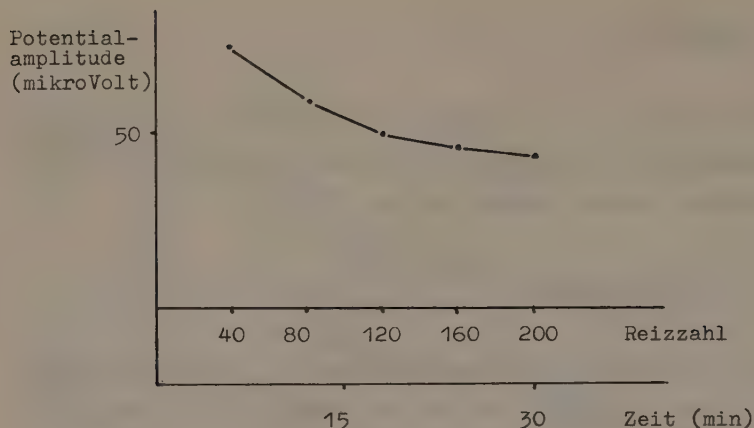
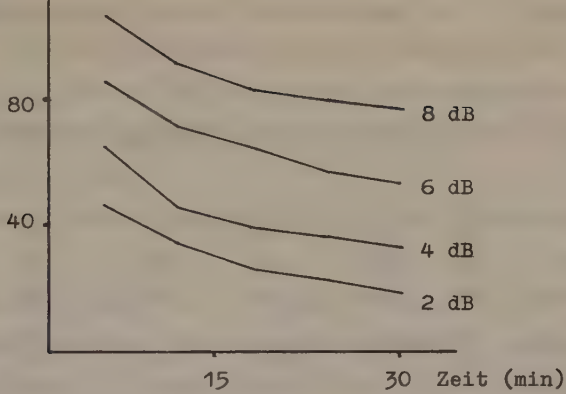


Abb. 11: Der Habituationsverlauf; Mittelwerte von 65 Einzelmeßwerten in vier Reizstärken.

Auch die Reizstärkenabhängigkeit wird schon aus der Betrachtung der Potentiale deutlich (Abb. 8 u. 9). Die Größe des Potentials bei zwei Dezibel Reizstärke nimmt wesentlich schneller ab als bei acht Dezibel. Aber nicht nur zwischen diesen beiden äußersten der verwendeten Reizstärken gilt diese Beobachtung. Die Messung der Amplituden zeigt, daß mit zunehmender Reizintensität die Habituation immer langsamer verläuft. Außerdem zeigt sich, daß die Habituation bei geringer Reizstärke auch ausgeprägter ist als bei starken Reizen, daß also die Potentialhöhe zu Beginn des Versuches sich von der Potentialhöhe nach Erreichen des Nullniveaus bei kleiner Reizintensität stärker unterscheidet als bei großer Reizintensität. Dies veranschaulicht die Abbildung 12.

Potential-
amplitude
(μV)



Potential-
amplitude
(%)

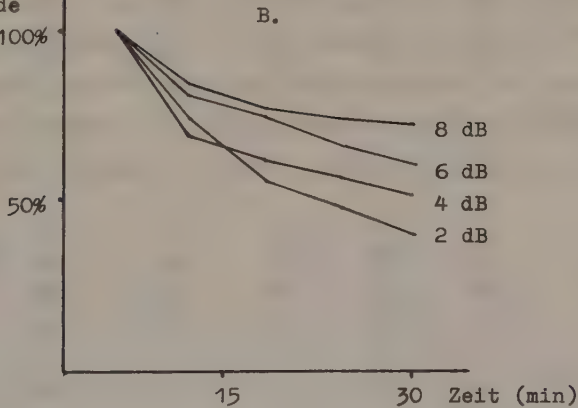


Abb. 12: Der Abfall der Amplitude bei verschiedenen Reizstärken.

A. Bei kleiner Reizintensität verläuft die Habituation schneller und ausgeprägter als bei großer Intensität.

B. Dies wird besonders anschaulich, wenn man den Abfall der Habituationskurven in Prozent des Anfangswertes darstellt.

Tabelle 3: Die Meßwerte des Habituationsverlaufes
(Zahlenangaben: Potentialgröße in Millimetern)

Reiz- zahl	1-40	41-80	81-120	121-160	161-200	361-400
	64	50	40	31	26	-
2 dB	163	144	90	86	66	66
	130	85	64	55	50	-
Mittel- wert	119	93	65	57	47	-
	79	52	46	42	38	42
4 dB	82	57	55	50	42	-
	63	45	38	35	34	-
Mittel- wert	75	51	46	42	38	-
	92	83	77	64	53	-
6 dB	93	75	70	64	60	57
	121	94	89	80	74	78
	115	92	82	70	68	-
Mittel- wert	105	86	80	70	64	-
	146	117	112	109	104	102
8 dB	109	90	83	81	82	-
	129	116	100	96	90	-
Mittel- wert	128	108	98	95	92	-

4.4 Dishabituation

Darbietung eines anderen Reizes zwischen identischen Reizserien bewirkt Erholung der habituierten Reaktion. Man nennt den Vorgang Dishabituation.

Wir untersuchten dieses Phänomen mit Hilfe von akustischen Reizen.

Zunächst wird bei einer Versuchsperson in der beschriebenen Weise die Habituation auf Schmerzreize durchgeführt. Nach 200 Schmerzreizen, also wenn die Habituation das Nullniveau erreicht hat, wird die Versuchsperson mit einem fünf Sekunden dauernden Ton von 1000 Hertz Frequenz und einer Lautstärke von etwa 80 Dezibel beschallt. Wenn man danach weitere schmerz-evozierte Potentiale aufzeichnet kann man feststellen, daß die Amplitude zunächst unmittelbar nach dem akustischen Reiz ansteigt, aber rascher als vorher wieder das Nullniveau erreicht.

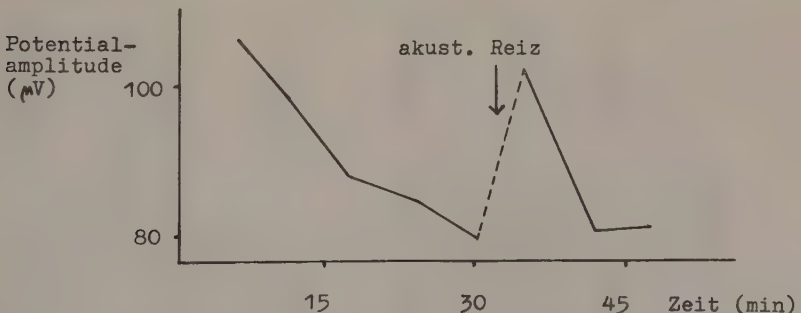


Abb. 13: Dishabituation auf Schmerzreize durch Zwischenschalten eines akustischen Reizes; Schmerzreiz 8 dB; akustischer Reiz 80 dB; 1000 Hz; 5 sec Dauer.

Tabelle 4: Ergebnisse nach Standardisierung
(Erläuterung siehe S. 23)

Reiz- zahl	1-40	41-80	81-120	121-160	161-200	Faktor
2 dB	58	45	36	28	23	0,90
	58	51	34	30	23	0,355
	58	37	29	25	22	0,446
Mittel- wert	58	44	33	28	23	
4 dB	82	54	48	44	39	1,038
	82	57	55	50	42	1,0
	82	59	50	46	44	1,302
Mittel- wert	82	57	51	47	42	
6 dB	108	97	90	75	62	1,174
	108	87	81	74	70	1,161
	108	84	79	71	66	0,893
	108	86	77	66	64	0,939
Mittel- wert	108	89	82	72	66	
8 dB	135	108	104	101	96	0,925
	135	112	103	100	102	1,239
	135	121	105	101	94	1,047
Mittel- wert	135	114	104	101	97	

4.5 Die Latenz der Maximalausschläge

Viel Aufmerksamkeit wurde von verschiedenen Autoren der Latenz der Maximalausschläge des Potentials zum Reiz gewidmet (Tab. 6). Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Reizstärke keinen Einfluß auf die Latenz hat. Vielmehr stellte sich heraus, daß die Latenzen auch bei verschiedenen Methoden der Reizung und Ableitung erstaunlich konstant sind (3).

Das veranlaßte uns, auch bei unseren Potentialen die Latenzen zu ermitteln. Es wurden 18 Potentiale verschiedener Reizstärke von drei Versuchspersonen ausgewertet. Dabei erwies sich die Latenz als unabhängig von der Reizintensität und auch vom Grad der Habituation.

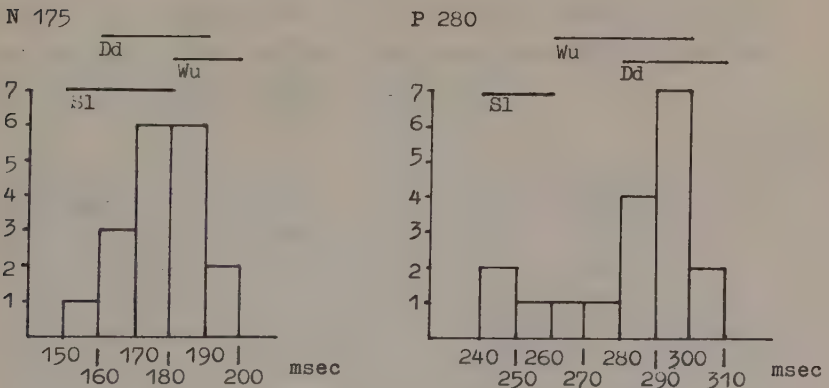


Abb. 14: Streuung der Latenzen der beiden Maximalausschläge.

Die Balken über den Histogrammen geben die Streubreite für die einzelnen Versuchspersonen an. (Abszisse: Latenz; Ordinate: Häufigkeit)

Tabelle 5: Latenzen in Millisekunden (EP = einzelne Versuchsperson; ges = sämtliche Versuche)

Versuchs- person	negativer Ausschlag	Mittelwert EP	ges	positiver Ausschlag	Mittelwert EP	ges
Dd	165	171		285	294	
	175			305		
	175			295		
	160			295		
	180			290		
	170			295		
	170			300		
	175			290		
Wu	185	185	175	285	279	280
	190			270		
	195			280		
	180			290		
	180			290		
	185			280		
	180			260		
Sl	170	163		240	245	
	165			250		
	155			245		

Aus Tabelle 5 wie aus Abbildung 14 geht hervor, daß die Breite der Streuung vor allem durch Unterschiede zwischen den Versuchspersonen bedingt sind, während die Werte bei der einzelnen Person wesentlich weniger variieren.

4.6 Das Nullniveau

Eine negative exponentielle Funktion erreicht zwar definitions- gemäß niemals den Punkt wo ihre Steigung gleich Null wäre, sie verläuft jedoch nach einiger Zeit so flach, daß man für prak- tische Zwecke - wie unsere Schmerzversuche - ohne weiteres das Erreichen eines Nullniveaus annehmen darf, da die Meß- fehler und zufälligen Schwankungen zwischen zwei aufeinander- folgenden Meßwerten die Auswirkungen des geringen gesetzmäßigen Abfallens überwiegen.

Schon nach 200 Reizen zeigt sich keine regelmäßige Verkleiner- ung des Potentials mehr, die Größe bleibt bis auf unbedeutende Schwankungen konstant. Damit ist also die im Versuch meßbare Habituation abgeschlossen. Dies wird bestätigt durch den Ver- gleich der Potentialgrößen vom 161. bis 200. Reiz und vom 361. bis 400. Reiz. Trotz der 200 dazwischenliegenden Schmerzreize sind die Amplituden gleich (Tabelle 3).

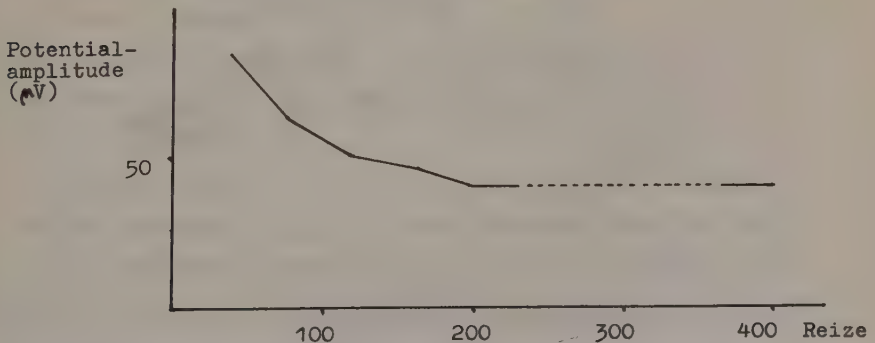


Abb. 15: Das Nullniveau ist nach 200 Reizen erreicht. Nach weiteren 200 Reizen ist die Potentialgröße unverändert.

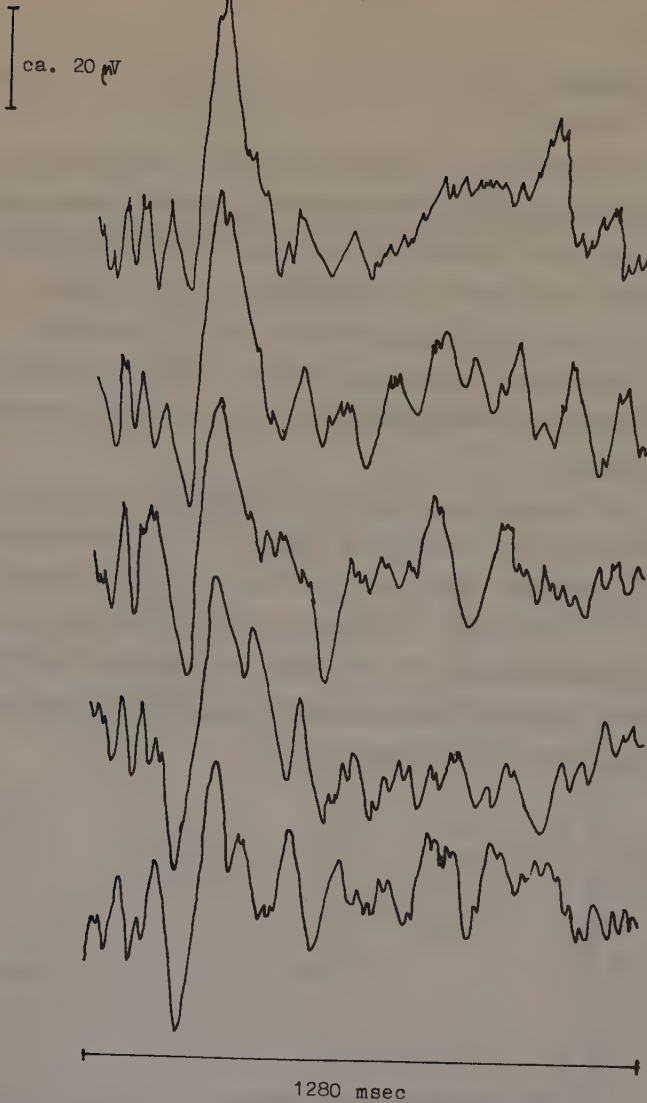


Abb. 16: Schmerzewevozierte Potentiale von 201 bis zu 400 Reizen.
Die Amplitude ändert sich kaum.

5. Diskussion

5.1 Zur Validität der Methode

Um sicherzugehen, daß es nicht Leckströme der eigenen elektrischen Reizung sind, die man mit dem EEG als "Reizantwort" registriert, wurden verschiedene Methoden der Überprüfung ersonnen.

Unter anderem wurden Versuche an devitalisierten Zähnen und unter Lokalanästhesie durchgeführt (3; 20).

Auch wir überprüften unsere Versuchsanordnung mit Hilfe der Lokalanästhesie.

Nach Bestimmen der Schmerzschwelle und Aufzeichnen eines schmerzevozierten Potentials bei acht Dezibel Reizstärke wurde der Versuchsperson mit einer Ampulle (zwei Milliliter) Ultracain eine Lokalanästhesie gesetzt.

Nachdem die Versuchsperson daraufhin unsere Schmerzreize nicht mehr wahrnehmen konnte wurde ein weiterer Versuch mit der gleichen Reizintensität durchgeführt, und das Potential aufgezeichnet, das aber keine Amplitude N175 oder P280 erkennen ließ (Abb. 17).

Wir folgern daraus, was ja auch durch weitere experimentelle Befunde gestützt wird (z. B. Reizstärkeabhängigkeit der Amplitude), und außerdem von Chapman (3) bereits formuliert wurde, daß "das gemittelte EEG, abgeleitet vom intakten Schädel des Menschen während experimenteller Schmerzreizung, sich als zuverlässiges Korrelat des subjektiven Schmerzempfindens erwiesen hat".

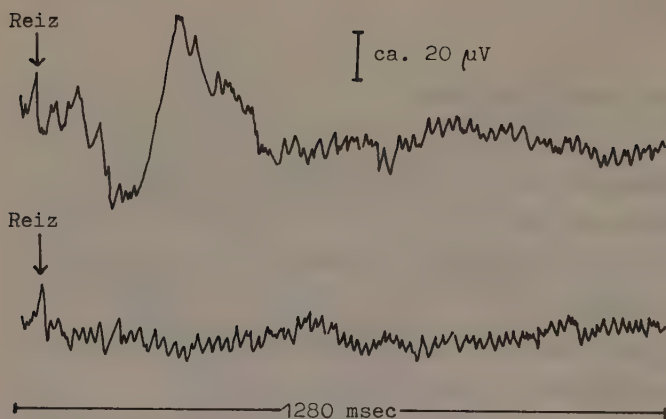


Abb. 17: Schmerzevozierte Potentiale, je 40 Reize von 8 dB;
oben vor und unten nach Lokalanästhesie mit 2 ml Ultracain.

5.2 Vergleich mit den Ergebnissen anderer Laboratorien

Sehr unterschiedliche Methoden der Schmerzreizung sind in den einzelnen Laboratorien gebräuchlich. Nicht nur oberflächlich auf dem Zahn befestigte Elektroden werden benutzt (8), sondern auch in den Zahn implantierte (4). Außerdem werden auch Versuche unternommen, bei denen an Stelle der Zahnreizung elektrische Hautreize verwendet werden. Der Nachteil von Hautreizen ist jedoch, daß man außer Schmerz möglicherweise auch andere Empfindungsqualitäten durch Erregung anderer Sinnesrezeptoren hervorruft.

Die Reizung der Zahnpulpa erzeugt dagegen keine andere Empfindung als Schmerz, wie bereits weiter vorne erörtert wurde.

Tabelle 6: Vergleichende Zusammenfassung der Methoden und Ergebnisse verschiedener Laboratorien (nach C.R. Chapman et al. ergänzt durch eigene Ergebnisse) - Teil 1 -

Labor	Art der Schmerzreizung	Vers. Pers.	Ort der Reizung	Reizgröße Reizdauer
Chatrian et al.	implantierte Zahnelektrode	6	verschiedene Zähne	1,5-2,0 mA 0,5 msec
Sano	implantierte Zahnelektrode	9	verschiedene Zähne	0,03-1,0 mA 0,1 msec
Buchsbaum et al.	Haut (elektr.)	20	Unterarm	4-18 mA 2 msec
Stowell	Haut (elektr.)	13	Finger, Zehe Lippen	7-37 mA 40-100 msec
Carmon et al.	Laser- energie	4	Unterarm	120-200 $\frac{\text{mcal}}{\text{cm}^2}$
Harkins u. Chapman	oberflächliche Zahnelektrode	11	mittlere Schneidezähne	5-40 mA 5 msec
Eigene Versuche	oberflächliche Zahnelektrode	13	mittlere ob. Schneidezähne	0,4-3,0 mA 1,5 msec

Tabelle 6: Vergleichende Zusammenfassung der Methoden und Ergebnisse verschiedener Laboratorien (nach C.R. Chapman et al. ergänzt durch eigene Ergebnisse) - Teil 2 -

Labor	Ableitelektrode (Referenzelektrode)	Reizzahl pro Messung	Latenz (in msec)	Max. Ampl.
Chatrian et al.	Cz; C3; C4; (Inion) F3; Fp1; Fp2	50/150/900	N147-P249	36 μ V
Sano	C3; C4 (A2)	200	N140-P290	6 μ V
Buchsbaum et al.	Cz; C4 (A2)	64	N168-P248	18 μ V
Stowell	C3; C4; T1 (A2)	64	N170-P290	45 μ V
Carmon et al.	Cz; C3; C4 (A2)	20/50	N180-P245	30 μ V
Harkins u. Chapman	Cz (Inion)	192	N175-P260	6 μ V
Eigene Versuche	Cz (A1; A2)	40	N175-P280	-

Die Ableitung des Potentials wurde von verschiedenen Stellen des Kopfes vorgenommen; eine sorgfältige Untersuchung von Chatrian und Mitarbeitern hat allerdings gezeigt, daß man die größte Potentialamplitude erhält wenn man vom Vertex ableitet (4).

Die Reizdauer und die Reizgrößen bei den einzelnen Untersuchern gehen weit auseinander (siehe Tabelle 6).

Bei all diesen Unterschieden der Methoden ist es immerhin bemerkenswert, daß die Ergebnisse einige Gemeinsamkeiten aufweisen. Da ist zunächst als auffälligstes die Form des Potentials. Es werden immer zwei markante Ausschläge beobachtet, der erste in negativer Richtung, der zweite in positiver Richtung. Die Latenz dieser Ausschläge zum Reiz bewegt sich bei allen Laboratorien in einer vergleichbaren Größe, nämlich bei 140 bis 180 Millisekunden für das negative Maximum und 245 bis 290 Millisekunden für das positive Maximum.

Außerdem sind sich die Autoren darin einig, daß die Differenz zwischen dem tiefsten negativen und dem höchsten positiven Ausschlag der Empfindungsstärke der Versuchsperson parallel geht. Chapman und Mitarbeiter fanden darüber hinaus, daß die Amplitude zwar mit der subjektiven Empfindungsstärke korreliert, nicht aber mit objektiven Reizparametern.(3) In diesem Punkt haben wir andere Erfahrungen gemacht; bei unseren Versuchen ließ sich durchaus mit steigender Reizgröße eine Vergrößerung der Amplitude beobachten; das mag daran liegen, daß unsere verschiedenen Reizstärken weit genug auseinanderlagen, so daß die Versuchsperson den objektiven Anstieg der Reizgröße auch subjektiv empfanden.

Zusammenfassung

Es wurde die Habituation des schmerzevozierten Potentials an Hand der von Thompson und Spencer aufgestellten Definitions-kriterien untersucht.

Es zeigte sich, daß die Amplitude des Potentials in Form einer negativen exponentiellen Funktion abnimmt. Bei kleiner Reizstärke nimmt die Potentialgröße schneller und im Gesamteffekt auch stärker ab als bei größeren Reizstärken.

Nach Einschieben eines anderen Reizes zwischen die Schmerzreize nimmt die Amplitude vorübergehend zu (Dishabituation). Nach 200 Schmerzreizen zeigt sich keine meßbare Abnahme der Reizantwort mehr.

Neben der Amplitude wurde die Latenz der Maxima des Potentials näher betrachtet. Es ließ sich kein Einfluß der Reizstärke oder des Habituationsgrades auf die Latenz feststellen.

Literaturverzeichnis

1. Albrecht, J.: Schwellenänderung von Vibrations-, Schmerz-, und Drucksinn nach faradischen Verdeckungsreizen. Dissertation; Erlangen (1952)
2. Buchsbaum, M.; Pfefferbaum, A.: Individual Differences in Stimulus Intensity Response. *Psychophysiology* 8 (1971)
3. Chapman, C. R.; Chen, A. C. N.; Harkins, S. W.: Brain Evoked Potentials as Correlates of Laboratory Pain: A Review and Perspective. In: Bonica, J.J. et al. (Hrsg.): *Advances in Pain Research and Therapy Vol. 3*; Raven Press, New York (1979)
4. Chatrian, G.E.; Canfield, R.C.; Knauss, T.A.; Lettich, E.: Cerebral Responses to Electrical Tooth Pulp Stimulation in Man. In: *Neurology* 25 (1975)
5. David, E.: Die Habituation des Schmerzes im Alter. In: *Z. Gerontologie* 13 (1980)
6. Dawson, G.D.: Cerebral Responses to Electrical Stimulation of Peripheral Nerve in Man. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 10 (1947)
7. Finkenzeller, P.: Die Mittelung von Reaktionspotentialen. In: *Kybernetik Band 6, Heft 1* (1969)
8. Harkins, S.W.; Chapman, C.R.: Cerebral Evoked Potentials to Noxious Dental Stimulation: Relationship to Subjective Pain Report. In: *Psychophysiology* 15 (1978)
9. Hensel, H.: Somatoviszzerale Sensibilität. In: Keidel, W.-D. (Hrsg.): *Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie*; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)

10. Keidel, W.-D.: Elektronisches Rechenwerk zur Mittelwertsbildung statistisch streuender periodischer bioelektrischer Potentiale. In: Z. Biol. 111 (1961)
11. Keidel, W.-D.: Zum Problem der subjektiven und objektiven Quantifizierung des Schmerzes. In: Janzen, R.; Keidel, W.-D.; Herz, A.; Steichele, C. (Hrsg): Schmerz; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)
12. Keidel, W.-D.: Informationsverarbeitung. In: Keidel, W.-D. (Hrsg): Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)
13. Keidel, W.-D.: Anleitung zu den physiologischen Übungen. Verlag Ludwig Müller, Erlangen (1976)
14. Keidel, W.-D.: Über die Natur des Schmerzes. Festvortrag gehalten anlässlich der Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in der Meistersingerhalle Nürnberg (1978)
15. Matthews, B.: Functions of Tooth Pulp Afferents. In: Bonica, J.J. et al. (Hrsg.): Advances in Pain Research and Therapy Vol. 3; Raven Press, New York (1979)
16. Mumford, J.M.: Stimulus-Evoked Pain in Teeth. In: Front. Oral. Physiol. Vol. 3; Karger, Basel (1976)
17. Poeck, K.: Neurologie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1978)
18. Pöllmann, L.: Über verschiedene Methoden der Prüfung der Schmerzschwelle an Zähnen. In: Zahnärztl.-wissenschaftl. Rundschau Nr. 17 (1974)

19. Procacci, P.: Änderung der Schmerzschwelle für Hautstiche während des Tages- und Monatsrhythmus. In: Janzen, R.; Keidel, W.-D.; Herz, A.; Steichele, C. (Hrsg.): Schmerz; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)
20. Raab, W.: Über die Natur des zahnschmerzbezogenen Potentials. Dissertation; Erlangen (1982)
21. Raich, R.: Schwellenänderung von Vibrations-, Schmerz- und Drucksinn nach vibratorischer Ermüdung. Dissertation; Erlangen (1952)
22. Reeh, P.W.: Gemittelte Hirnrindenpotentiale und Kaumuskelreflexe hervorgerufen durch Zahnpulpareize. Dissertation; Erlangen (1981)
23. Rohen, J.W.: Funktionelle Anatomie des Menschen. F.K. Schattauer Verlag; Stuttgart (1975)
24. Schandry, R.: Habituation psychophysiologischer Größen in Abhängigkeit von der Reizintensität. Minerva Publikation; München (1978)
25. Sessle, B.J.: Is the Tooth-Pulp a "Pure" Source of Noxious Input? In: Bonica, J.J. et al. (Hrsg.): Advances in Pain Research and Therapy Vol. 3; Raven Press; New York (1979)
26. Spreng, M.; Ichioke, M.: Objektive kortikale Reizantworten auf Schmerzreizung am Menschen. In: Pflügers Archiv ges. Physiol. 278 (1963)
27. Spreng, M.: Korrelation zwischen Hautstromänderungen, evozierten Potentialen und Empfindungsgrößen beim Schmerzsinne. In: Pflüg. Arch. ges. Physiol. 321 (1969)

28. Stens, H.: Intermodale Beziehungen zwischen schmerz- und akustisch evozierten Potentialen. Dissertation; Erlangen (1982)
29. Thompson, R.F.; Spencer, W.A.: Habituation: A Model Phenomenon for the Study of Neuronal Substrates of Behavior. In: Psychological Review 13 (1966)
30. Wunderlich, M.: Die Abhängigkeit des schmerzevozierten Potentials von der Vigilanz. Dissertation; Erlangen (1981)

Für die Überlassung des Themas danke ich
Herrn Prof. Dr. med. E. David herzlich.
Ich danke Herrn Dr. W. Raab für die Be-
treuung und die praktischen Ratschläge.
Besonderer Dank gilt auch den Versuchs-
personen, die bereitwillig die Schmerz-
versuche über sich ergehen ließen.

Lebenslauf

Ich wurde am 23.4.1956 als drittes Kind des Arbeiters Josef Schlögl und seiner Ehefrau Maria, geb. Kerscher, in Unterzell Kreis Cham geboren.

Im September 1962 wurde ich in die Volksschule in Unterzell eingeschult. Vom September 1966 an besuchte ich das Regentalgymnasium in Mittenau und legte dort im Juni 1975 im Neusprachlichen Zweig die Reifeprüfung ab.

Ab Juli 1975 leistete ich Wehrdienst in Augustdorf (Westfalen) und Roding (Oberpfalz), und wurde im April 1976 zur Aufnahme des Medizinstudiums aus der Bundeswehr entlassen.

Von Mai 1976 an studierte ich an der Universität Erlangen Medizin und bestand dort am 26.10.1982 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

